

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX (C) 2002 THOMSON DERWENT
AN 1987-087910 [13] WPINDEX
DNN N1987-065969 DNC C1987-036427
TI Artificial blood vessel with good patency - formed from an elastomer with
a contact surface with blood having pores and holes.
DC A18 A25 A96 D22 P32 P34
IN KIRA, K
PA (KANF) KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KK; (KANF) KANEGAFUCHI CHEM
KK
CYC 6

PI EP 216149 A 19870401 (198713) * EN 10p
R: DE FR GB IT
JP 62044260 A 19870226 (198715) <--
JP 62064361 A 19870323 (198717)
US 4725273 A 19880216 (198810) 9p
DE 3666530 G 19891130 (198949)
JP 02062264 B 19901225 (199104)
EP 216149 B 19911204 (199149)
R: DE FR GB IT
DE 3682734 G 19920116 (199204)
JP 04071547 B 19921116 (199250) 7p A61F002-06
ADT EP 216149 A EP 1986-111543 19860820; JP 62064361 A JP 1985-202411
19850912; US 4725273 A US 1986-897970 19860820; JP 02062264 B JP
1985-186050 19850823; JP 04071547 B JP 1985-202411 19850912
FDT JP 04071547 B Based on JP 62064361
PRAI JP 1985-186050 19850823; JP 1985-187137 19850826; JP 1985-202411
19850912

REP A3...8740; EP 117072; EP 130401; No-SR.Pub; US 4254180; EP 128501

IC ICM A61F002-06
ICS A61F002-04; A61L027-00

AB EP 216149 A UPAB: 19930922

Artificial vessel has a wall made of an elastomer having a porous
structure and the contact surface with blood has pores with a mean dia. of
1-100 microns and holes with a mean dia. of 0.01-10 microns. The vessel
may be reinforced with tubular material made of fibre.

Pref. elastomers for forming the vessel are polystyrene,
polyurethane, polyolefin and polyester elastomers. Suitable reinforcing
fibres are formed from e.g. rubber type fibres, polyurethane elastic type
fibres and polyester elastic type fibres. The vessel may be prepd. by (a)
coating an elastomer soln. contg. pore-forming agent on a mandrel and
drying, (b) further coating the same elastomer soln. on the dried mandrel
then immersing into a coagulating liq. to deposit the elastomer and (c)
repeating (b) to give the desired thickness, then pulling the mandrel out
and completely removing the pore-forming agent and the solvent.

USE/ADVANTAGE - The vessel has the porosity, the contact surface with
blood suited for encapsulation and has good patency. Also it has the
compliance approximate to that of a vital vessel and when reinforced, the
stress-strain curve of the vessel can be approximated to that of a vital
vessel. When reinforced it can be subjected to sterilisation by boiling or
by high-pressure steam. The vessel can be easily penetrated by a surgical
needle and a bore formed by a needle can be closed itself and kinking
cannot be formed. The vessel can be used as an artificial vessel for
by-pass, a material for patch, in vascular reconstruction surgery of a
vital vessel and as a blood access.

0/2

FS CPI GMPI

FA AB

MC CPI: A12-V02; D09-C01B

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-44260

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)2月26日

A 61 L 27/00

B-6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑬ 発明の名称 開存性に優れた人工血管

⑭ 特 願 昭60-186050

⑮ 出 願 昭60(1985)8月23日

⑯ 発 明 者 吉 良 一 明 神戸市須磨区竜が台1-12-33-1303
⑰ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪市北区中之島3丁目2番4号
⑱ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明 細 書

1 発明の名称

開存性に優れた人工血管

2 特許請求の範囲

1 管壁がエラストマーで構成された多孔体からなり、血液接触面に平均径 1~100 μ m の孔と平均径 0.01~10 μ m の穴とが存在する開存性に優れた人工血管。

2 繊維で構成された管状物で補強された特許請求の範囲第1項記載の人工血管。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は開存性に優れた人工血管に関する。

〔従来の技術〕

近年、血管外科手術の進歩とともに人工血管の研究も進み、数多くの人工血管が開発されてきている。現存、管内径約6mm以上の中口径あ

るいは大口徑動脈用人工血管としては、たとえば米国USCI社製のダクロンの織物であるドベイスキー人工血管や米国ゴア社製の延伸ポリテトラフルオロエチレン(以下、EPTFEという)からなるゴアテックスなどが臨床に用いられている。

これらの人工血管は、血管の内側から外側まで連通している孔を有しており、生体に埋入後すみやかに器質化され、人工血管としての使命をはたしている。このように人工血管の器質化に役立つ連通孔を有することを、以下、有孔性を有するという。

しかし、これらの人工血管は、開存性(血管のつまりにくさ)に劣り、静脈用人工血管や内径約6mm以下の小口径動脈用人工血管として臨床に使用できないなどの欠点がある。たとえば膝から下の動脈や冠状動脈-大動脈バイパスなどの血行再建手術には、自家静脈が使用されているのが現状である。

前記のような開存性が劣り、静脈用人工血管

特開昭62-44260(2)

や内径約6mm以下の小口径動脈用人工血管として臨床に使用できないなどの現在の人工血管の欠点を改良し、優れた開存性を有する人工血管をうめるためには、器質化に適した有孔性を有することに加えて生体血管に近似したコンプライアンスを有することおよび器質化に適した血液接触面を有することが重要であると考えられる。

本発明者は、既に管壁がエラストマーからなる多孔体から構成された人工血管が、生体血管に近似したコンプライアンスと器質化に適した有孔性と血液接触面とを有し、開存性に優れていることを見出し、特許出願してきている(特願昭59-39077号、同59-39971号、同59-39972号、同59-44396号、同59-44397号、同59-44398号、同59-51768号、同59-52674号、同59-99131号各明細書)。

[発明が解決しようとする問題点]

本発明は前記3つの重要な性質を併有し、さらに優れた開存性を有する人工血管の開発をするため、とくに器質化に適した血液接触面を有

する人工血管を提供することを目的としてなされたものである。

[問題点を解決するための手段]

本発明は、本発明者の開発した人工血管において、血液接触面に特定の平均径の孔と穴とを存在させることにより、さらに開存性が向上することが見出されたことによりなされたものであり、管壁がエラストマーで構成された多孔体からなり、血液接触面に平均径1~100 μ mの孔と平均径0.01~10 μ mの穴とが存在する開存性に優れた人工血管に関する。

[実施例]

本明細書にいう血液接触面とは、人工血管の内側表面、つまり血液と接触する面のことである。

第1図は本発明の人工血管の血液接触面の一例を走査型電子顕微鏡で約1000倍に拡大した影像にもとづく説明図であり、血液接触面は孔(1)と孔(1)を形成しているエラストマー部分(2)とエラストマー部分(2)に存在する穴(3)とからなっ

ている。

本明細書にいう孔とは、人工血管の管壁を単独で貫通している管、あるいは管壁表面に存在するへっこみが管壁内部の空隙と連通して管壁を貫通しているもののことで、実質的に底のない構造のものである。

また穴とは底を有し、実質的に凹の構造を有するもののことである。

前記孔の平均径は1~100 μ mであり、さらに5~50 μ mが好ましく、とくに10~30 μ mが好ましい。該平均径が1 μ mより小さくなると人工血管の器質化が遅くなり、孔径が100 μ mをこえると血流がみだされて抗血栓性が低下する。

前記穴の平均径は0.01~10 μ mであり、さらに0.1~5 μ mが好ましく、とくに0.5~3 μ mが好ましい。該平均径が0.01 μ mより小さくなると器質化に対する穴の効果が現われず、10 μ mをこえると血液接触面の強度が低下したり、孔と穴とが結合した不均一な形状を有する部分が生じたりして抗血栓性が低下する。

前記孔や穴の形状、分布状態、単位面積当りの数、孔と穴との比率などにはとくに限定はないが、形状としては円形、楕円形、これらに類似の形状であることが好ましく、分布状態としては孔や穴が血液接触面に実質的に均一に分布することが好ましく、単位面積当りの数としては孔で $0.1 \times 10^5 \sim 20 \times 10^5$ 個/ cm^2 が好ましく、 $0.5 \times 10^5 \sim 13 \times 10^5$ 個/ cm^2 がさらに好ましく、穴で $1 \times 10^5 \sim 200 \times 10^5$ 個/ cm^2 が好ましく、 $10 \times 10^5 \sim 150 \times 10^5$ 個/ cm^2 がさらに好ましく、孔/穴の数での比率としては1/1~1/1000が好ましく、1/5~1/100がさらに好ましい。

該孔は新生内膜などのアンカーとしての役割を果たし、迅速かつ安定な器質化を促進し、穴はエラストマー部分と血液の接触面積を少なくすることにより抗血栓性を向上させていると考えられる。

なお本発明の人工血管の血液接触面に存在する孔や穴の寸法や形状とは、血液接触面に開口している部分の寸法や形のことであり、孔の平

管壁の内側表面近傍部分と外側表面近傍部分には、多孔体の大部分を占める両者の間の部分に比しやや密になっていて、孔が厚さ全体にわ

前記エラストマーのうちでは、強度、伸び、耐久性、抗血栓性などに優れていることから、ポリエーテル型のセグメント化ポリウレタン（セグメント化ポリウレタンウレアも含む、以下同様）がより好ましい。さらにハードセグメントあるいはソフトセグメントにフッ素を含有するセグメント化ポリウレタンや、特開昭 57-211358号公報に開示されている主鎖中にポリジメチルシロキサンを含有するセグメント化ポリウレタンが好ましい。とくに好ましいものはソフトセグメントの一部にポリジメチルシロキサ

本発明に用いるエラストマーとは、血液適合性に優れた熱可塑性エラストマー、すなわち急性毒性、炎症、溶血、発熱反応などを惹起するような低分子溶出物を含まず、血液の生理機能に重大な損傷を与えず、抗血栓性に優れたエラストマーである。このようなエラストマーとしては、たとえばポリスチレン系エラストマー、ポリウレタン系エラストマー、ポリオレフィン系エラストマー、ポリエステル系エラストマー

$$-R_1-(OR_2)_a-(OR_3)_b-O-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{Si} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} O-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{Si} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} -(O)_c-(R_4O)_f-(R_5O)_g-R_6-$$

生体血管のコンプライアンスは、動脈、静脈、血管の口径などによって異なる。したがって、

特開昭62-44260(4)

人工血管として好ましいコンプライアンスは、人工血管の口径や使用部位などによって異なり、一概には決められないが、本発明の人工血管はそれぞれの生体血管に近似したコンプライアンスを有するように製造される。通常の血行再建手術の行なわれる生体血管のコンプライアンスが0.1～0.8程度であるため、このような範囲にすることがさらに好ましいと考えられる。本発明の人工血管のコンプライアンスは前記のようにして調節することができ、0.1～0.8の範囲で任意のものを製造することができる。コンプライアンスが0.1～0.8の人工血管は、その太さなどにもよるが、動脈用血管などの用途に、また内径が1～8mmでコンプライアンスが0.1～0.5のものは、小口径動脈用人工血管として好適に使用しうる。

本明細書にいうコンプライアンスとは、式(1)：

$$C = \frac{\Delta V}{V_0 \cdot \Delta P} \times 100 \quad (1)$$

(式中、Cはコンプライアンス、V₀は内圧50

mmHgのときの測定血管の内容積、ΔPは内圧50mmHgから内圧150mmHgまでの100mmHg、ΔVは内圧50mmHgから内圧150mmHgまでの間に増加する測定血管の内容積である)で定義されるものである。実際の測定は閉鎖回路に測定血管を挿入し、微量定量ポンプを用いてこの回路に液体を注入し、注入液量と回路内の圧力の変化とを測定し、式(1)からコンプライアンスを求めることができる。有孔性を有する人工血管の測定では、ブロッッキングなどにより管壁の通過孔を塞ぐ処理をすればよい。

本発明の人工血管は血液適合性に優れたエラストマーから形成され、有孔性を有し、器質化に適した血液接触面を有し、かつ生体血管に近似したコンプライアンスを有するため、同存性に優れた人工血管であるが、手術時などのように異常に高い血圧が生じたばあいの破裂・損傷を防いだり、長期間にわたる耐久性の維持向上のためには、さらに繊維で構成された管状物で補強することが好ましい。とくに生体血管に近

似した応力-歪曲線を有するように繊維で構成された管状物で補強することが好ましい。

本明細書にいう繊維で構成された管状物が補強された人工血管とは、エラストマーからなる多孔体に管状物の少なくとも一部が接触および(または)結合して存在する人工血管のことで、エラストマーからなる多孔体と管状物とが血圧や外部から加わる応力に対してほぼ同じ歪を起こす程度に両者の力学的相互作用があることを意味する。

前記繊維とは、糸、綱、網、織物、編物、組物、不織布などをつくるのに使われる長さが径の100倍以上の細くて長い物体である。前記繊維は、生体に対して安全で、生体内での劣化が無視でき、滅菌操作に耐え、目的の管状物に加工できるものであれば、有機系、無機系を問わず、とくに限定されることなく使用しうる。加工性、入手の容易さ、しなやかさ、均一性などの点からすると、再生人造繊維、半合成繊維、合成繊維が好ましい。これらの具体例としては、

セルロース系、タンパク質系、ポリアミド系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリエチレン系、ポリスチレン系、ポリ塩化ビニル系、ポリ塩化ビニリデン系、ポリフルオロエチレン系、ポリアクリル系、ポリビニルアルコール系などの繊維があげられる。これらのうちでも伸縮性を有する繊維であることがさらに好ましく、その具体例としては、ゴム系、ポリウレタン弾性系、ポリエステル弾性系などの繊維のように、繊維自体が伸縮性を有するものや、ウーリーナイロン、ウーリーテトロンに代表される伸縮性かさ高加工系や、ゴムあるいはスパンデックスフィラメントを伸張状態にして他の紡績系あるいはフィラメントを巻き付けた系であるカバードヤーンなどがあげられる。

前記繊維で構成された管状物とは、前記繊維、前記繊維の少なくとも1種以上を紡績した糸、前記繊維の少なくとも1種以上のマルチフィラメント、これらを組合わせた糸などを用いた織物、編物、組物、不織布、これらを組合わせた

特開昭62-44260(5)

ものなどである。また発泡ポリウレタンなどからなるスポンジ状物などからなる管状物を用いてもよい。

前記管状物は繊維または繊維からつくられたものの単独で管状構造に形成されていてもよく、エラストマーからなる多孔体と組合わされて人工血管になったときに管状構造を形成するようになっていてもよい。加工性、作業性、生体血管に近似した応力-歪曲線をうるなどの点からすると、繊維の織物からなる管状物であることが好ましく、伸縮性繊維をメリヤス織した管状物であることがさらに好ましい。

管状物はエラストマーからなる多孔体と組合わせたとき、生体血管に近似したコンプライアンスや応力-歪曲線を有するものとなるものであれば、管状物であるかぎりよくに限定はない。

該管状物のこのような性質は、たとえば次の2つの方法の単独あるいは組合わせで達成しうる。

1番目は繊維の組合わせ頻度や組合わせる点

前記造孔剤を含有するエラストマー溶液はエラストマーと良溶媒（エラストマーを溶解する溶媒）と造孔剤とを必須成分として調製される。

前記良溶媒は、エラストマーの種類によって変化するので一顧には決定できないが、たとえばN,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジオキサソラン、テトラヒドロフランなどの溶媒があげられ、これらを単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。

また前記造孔剤は良溶媒に不溶であり、造孔剤を含有するエラストマー溶液から管状物を製造したのち該管状物から除去できるものであればよい。たとえば、食塩、炭酸カルシウム、グルコース、デンプン、カゼイン、コラーゲン、ゼラチン、アルブミンなどで、粒径が10~74 μ m程度のものが好適な具体例としてあげられる。

さらに前記凝固液は良溶媒とは良く混和するが、エラストマーを溶解しないものであればよい。

をルーズに調節したりする方法である。

2番目は伸縮性の繊維を使用する方法である。

つぎに本発明の人工血管の製造方法を説明する。

(工程1)

造孔剤を含有するエラストマー溶液を心棒上にコーティングしたのち、乾燥させる工程。

(工程2)

同じエラストマー溶液を該乾燥物上にコーティングしたのち凝固液に浸漬し、エラストマーを析出させる工程。

(工程3)

工程2を必要に応じて繰返し、所望の内厚をえたのち、心棒を抜き取り、造孔剤や溶媒を完全に除去する工程。

本発明の人工血管は前記の方法で製造することができるが、繊維で構成された管状物で補強するばあいには、工程1あるいは工程2のいずれかの段階で心棒上に繊維で構成された管状物を存在させればよい。

たとえば水、低級アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,4-ブタンジオール、グリセリンなどがあげられ、これらを単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。

このようにしてえられた本発明の人工血管は、有孔性を有し、器質化に適した血液接触面を有するため、閉塞性に優れている。さらにコンプライアンスが生体血管に近似している。また繊維で構成された管状物で補強するばあいには、その応力-歪曲線を生体血管に近似させる。さらに本発明の人工血管の管壁が実質的にエラストマーの連続した多孔体であるため、縫合針の貫通性がよく、縫合が容易である。縫合針の貫通孔が自己閉塞する、血圧のかかった実際の使用状態では結節を生じ難い、などの有用な性質をも併有する。

したがって本発明の人工血管は、動脈や静脈などの血行再建手術にあたって、人工血管、バイパス用人工血管、パッチ用材料に使用しうる

特開昭62-44260(6)

とともに、ブラッドアクセスなどにも使用しうる。とくに 0.1~0.8 のコンプライアンスを有する動脈用人工血管として用いることが好ましく、現在臨床に使用する人工血管が存在しない 0.1~0.5 のコンプライアンスを有し、内径約 1~6mm の小口径動脈用人工血管としても使用することができる。それゆえ膝から下の動脈の血行再建や大動脈-冠状動脈バイパス用人工血管として好適に使用することができる。また本発明の人工血管は、尿管などの生体の柔かい管状物の代替えとしての使用も可能である。

つぎに実施例にもとづいて本発明の人工血管の製造法を説明する。

実施例 1

4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート 27.35 部(重量部、以下同様)とポリオキシテトラメチレングリコール(分子量 2000) 54.7 部を用いてプレポリマーを合成したのち、エチレングリコール 4.75 部と両末端ポリエチレングリコールポリジメチルシロキサン(両末端のポ

リエチレングリコールの平均分子量 681、ポリジメチルシロキサンの平均分子量 1040) 13.2 部を用いて鎖延長を行ない、主鎖にポリジメチルシロキサンを含有するセグメント化ポリウレタンを合成した。

えられたポリウレタンの抗張力は 350 kg/cm 、伸びは 670% であり、ジスマンプロットから求めた臨界表面張力は 28 dyne/cm であった。

このポリウレタン 10g と平均粒径 20~30 μm のカゼイン 10g にジオキサン 45cc と N,N-ジメチルアセトアミド 45cc の混合溶媒を加えて攪拌した。この分散溶液に直径 3mm のガラス棒を浸漬したのち取出し、ガラス棒上に前記分散溶液を均一にコーティングし、約 80℃ の熱風で乾燥した。

つぎに該ガラス棒を前記分散溶液に浸漬させたのち取出し、表面に分散溶液を付与させたのち水に浸漬し、エラストマーを析出させた。この操作をさらに 2 回行ったのちガラス棒を抜き取り、管状構造物をえた。この管状構造物を pH 13 の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬し、カゼイ

ンを抽出除去したのち水洗浄を行ない、人工血管をえた。

えられた人工血管は内径約 3mm、外径約 4mm であった。この人工血管を走査型電子顕微鏡倍率約 1000 倍で観察したところ、内側表面に平均径約 10~15 μm の円形~楕円形の孔と平均径約 1~2 μm の円形の穴がそれぞれ約 6×10^5 個/ cm^2 、約 65×10^5 個/ cm^2 存在した。走査型電子顕微鏡で観察したばあいの画像にもとづく説明図を第 1 図に示す。

つぎにこの人工血管に 120mmHg の水圧で水をとおしたところ、人工血管の内側表面 1 cm^2 当たり 1 分間に約 110cc の水が人工血管の外側表面に浸透し、有孔性を有することがわかった。

つぎにこの人工血管を牛血でアレクロツティングしたのち、長さ 8cm に切って、閉鎖回路に挿入し、1 ストローク 0.05 cc 送液する定置ポンプで牛の ACD 血液をこの閉鎖回路に送液して、内圧の変化を測定した。定置ポンプのストローク数と内圧の変化とから、式(1)よりコンプライ

アンスを測定したところ、0.4 であった。

つぎにこの人工血管を雑種成犬の大腸動脈に約 7cm の長さで移植したところ、2 カ月以上の開存性を示した。

またこの人工血管は、任意の箇所切断しても切断部分がはつれることなく、縫合性にも優れ、縫合針の貫通孔は針を除くと自己閉塞した。また該人工血管は、内圧が 50~150mmHg 存在する状態で結節を生じなかった。

以上のことからこの人工血管は優れたものであり、とくに小口径動脈用人工血管として優れていることがわかる。

実施例 2

実施例 1 において分散溶液にガラス棒を浸漬する最後の操作の前に、ウーリー加工した 50 デニールのポリエステル繊維を 24 針のリボン織機を用いて編んだ管状物をエラストマーが析出しているガラス棒上にかぶせた。これ以外の操作は実施例 1 と同様に行ない、繊維で構成された管状物で補強された人工血管をえた。

特開昭62-44260(7)

この人工血管を実施例1と同様にして観察したところ、血液接触面の形状は実施例1と同じであった。実施例1と同じ方法で測定したコンプライアンスは0.3であり、透水量は約40ml/minであった。この人工血管の応力-歪み曲線は生体血管のそれに近似していた。

この人工血管の開存性は、実施例1と同じ方法で測定した結果、2カ月以上の開存性を示した。

〔発明の効果〕

本発明の人工血管は、血液適合性に優れたエラストマーから構成され、血液接触面に器質化に適した孔や穴が存在するため開存性に優れている。また管壁が多孔体からなっているためコンプライアンスも生体血管と同等の範囲にしまう。それゆえ、現在行なわれている血行再建手術用の人工血管としてはもとより、現在臨床に使用されていない小口径動脈用人工血管としても使用可能である。

4 図面の簡単な説明

第1図は実施例1でえられた本発明の人工血管の血液接触面を走査型電子顕微鏡で観察したばあいの影像にもとづく説明図である。

(図面の符号)

(1): 孔

(2): エラストマー部分

(3): 穴

特許出願人

鐘岡化学工業株式会社

代理人 井理士

朝日奈宗太 ほか1名

宗初
徳
印
奈
士

第1図



